

유전성 구상적혈구증 치험 1례

고신대학 의학부 소아과학교실

정현기 · 박재선 · 정윤주

A Case of Hereditary Spherocytosis

Hyun Kee Chung, M.D., Jae Sun Park, M.D.
and Yun Ju Chung, M.D.

*Department of Pediatrics, Kosin Medical College and Gospel Hospital,
Pusan. Korea*

= Abstract =

A case of hereditary spherocytosis who was a 13-month-old Korean male, was presented.

The diagnosis was made by physical findings, spherocytes in peripheral blood smears, and increased red cell osmotic fragility.

After splenectomy, the patient showed remarkable improvement of anemia and jaundice and he is in good health with bactrim prophylaxis.

A brief review of related literatures was also made.

I. 서 론

유전성 구상적혈구증은 선천성 용혈성 빈혈의 일종으로서, 상염색체 우성의 유전형식을 취하며, 말초혈액내 구상적혈구의 출현, 적혈구 삼투저항의 저하, 비종대, 용혈성 빈혈 및 자가용혈의 항진등을 특징으로하는 질환이다.

이 질환은 1871년 Vanlair와 Masius등이 처음으로 보고하였으며 국내에서는 1963년 손등¹⁾의 보고 이후 수례의 증례보고가 있었다.

저자들은 최근 복부종괴 및 안면창백을 주소로 입원한 13개월된 남아에서 말초혈액검사 및 적혈구 삼

투저항검사를 유전성 구상적혈구증을 진단하고, 비장 절제술을 시행하여 증세가 호전된 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

II. 증 례

환아: 박○○, 13개월, 남아

주소: 복부종괴 및 안면창백

현병력: 환아는 입원 3개월 전부터 좌측 상복부에 종괴가 촉진되어 점점 커졌으며 안면창백이 동반되었다. 입원 1주 전부터는 안면창백이 심해져 외래를 통해 본원 소아과에 입원하였다.

과거력: 개인병원에서 분만한 정상 만삭아로 생

후 8개월째 홍역을 앓은 외에는 특기할 사항이 없었다.

가족력: 양친 및 2명의 누나들은 모두 건강하였으며 빈혈이나 수혈의 병력은 없었다.

이학적 소견: 입원당시 혈압 90/50mmHg, 맥박수 120회/분, 호흡수 33회/분, 액와체온 36.8℃이었다. 전신발육 및 영양상태는 양호한 편이었으며, 체중 10.5 kg, 신장 82cm, 두위 47cm, 흉위 48.5cm로서 모두 한국 소아 발육치의 50퍼센타일 이상이었다. 환아의 안면과 결막은 창백하였고, 공막에 중등도의 황달이 있었다. 흉부 청진상 심음은 정상이었으며, 폐야에서 중등도의 호기성 천명이 들렸다. 복부는 약간 팽만되어 있었으며, 간장은 우측 늑하연에서 3.5cm, 비장은 좌측 늑하연에서 6 cm 촉진되었다. 전신의 임파절은 만져지지 않았으며 피부에 출혈반점은 없었다.

검사소견: 입원시 말초혈액검사상 심한 혈색소 감소와 망상적혈구의 증가가 있었다 (Table). 말초혈액도말표본상 다수의 특징적인 구상적혈구, 대소부동증 및 저세포성, 저색소성 적혈구들을 볼 수 있었다

(Fig. 1). 적혈구 삼투저항검사는 용혈시작이 0.66%, 완전용혈이 0.46%로 현저히 감소되었으며, Coomb's 시험은 음성이었다. 출현시간 5분, 응고시간 7분, PT 12.4초, PTT 32.4초로 모두 정상이었다. 골수검사상 적혈구계의 조혈기능이 항진되어 있었고 적혈구계와 골수계 세포의 성숙과정은 정상이었다 (Fig. 2). 간기능검사상 혈청 총 빌리루빈은 6.8 mg/dl (간접형 5.9mg/dl)로 증가되어 있었으며 부모 및 누나들의 말초혈액 도말표본에서 구상적혈구는 관찰되지 않았다. 흉부 및 두부의 방사선소견은 정상이었으며, 복부의 초음파검사상 비장대의 소견이 있었다.

치료 및 경과: 환아는 심한 빈혈로 입원 3병일째부터 2회에 걸쳐 신선혈액 100cc씩을 수혈받았다. 퇴원 후 빈혈은 점점 더 자주 나타났으며, 잦은 수혈로도 별 효과가 없었으며, 1984년 9월 11일에 비장절제술을 시행하였다. 비장의 크기는 16×10×2.5cm, 무게는 340gm이었다. 비장절제 후 빈혈은 교정되었으며, 예방적으로 Bactrim을투여하였고 환아는 지금까지 건강한 상태이다.

Table I. Laboratory Data

	5/7/84	9/7/84	9/12/84	9/16/84	10/24/84
Hemoglobin (gm%)	15.3	6.5	14.5	14.5	13.5
Hematocrit (%)	14	18	—	—	—
WBC (/mm ³)	25,300	16,900	—	6,950	12,900
Platelet (/mm ³)	157,000	111,000	210,000	163,000	224,000
MCV (M ³)	70	—	—	—	81
MCHC (%)	39	—	—	—	35
MCH (rr)	27	—	—	—	29
Reticulocytes (%)	9.5	9.8	—	0.8	0.3
S. bilirubin (mg%)					
Total	6.8	5.1	8.8	0.88	—
Direct	0.9	0.8	1.6	0.40	—
Coomb's test (direct)	negative	—	—	—	—
RBC fragility test (%)					
Begin	0.66	—	—	—	—
Complete	0.46	—	—	—	—

* 1st Admission

** Postop. 1st Day

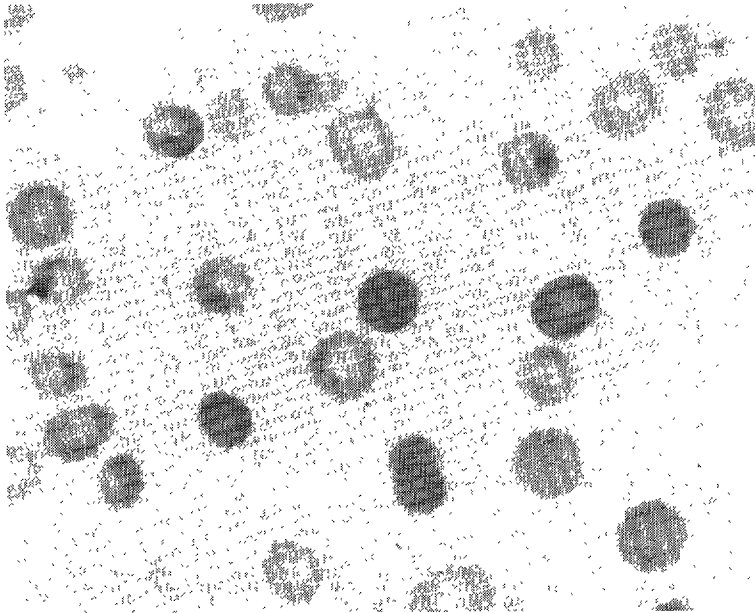


Fig. 1. Spherocytes in peripheral blood smears($\times 1,000$).

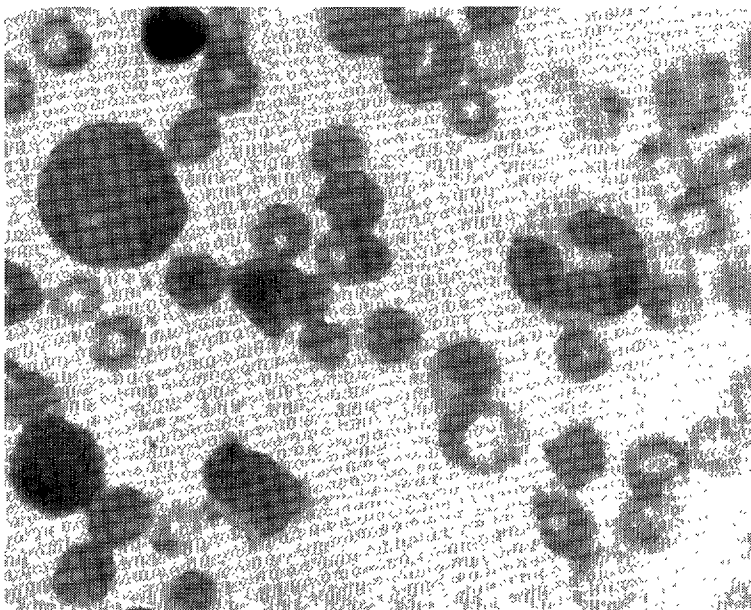


Fig. 2. Findings of erythroid hyperplasia in bone marrow aspiration ($\times 1,000$).

Ⅲ. 고 안

선천성 구상적혈구증은 1871년 Vanlair와 Masius에 의해 “La microcythémie”라고 처음으로 기술되었으며, 이들은 구상의 적혈구가 빨리 파괴되어 빈혈을 야기한다고 하였다. 1900년 Minkowski가 이 질환의 상세한 병태를 기술하였고, 1907년 Chauffard는 적혈구 삼투저항의 저하와 망상적혈구의 증가가 이 질환의 특징임을 관찰하였다. 본 질환은 여러가지 명칭이 있으나 1950년 Committee for Classification of Nomenclature에서 선천성 구상적혈구증으로 명명하였다²⁾.

본 질환은 대부분 상염색체 우성의 유전양식을 취하며 10~25%에서는 산재성으로 발생한다고 한다³⁾. 최근의 유전학 연구에서는 우성의 선천성 구상적혈구증의 gene은 Gm-Pi군의 염색체 12 혹은 8에 위치한다는 보고가 있으며⁴⁾, 염색체 6의 HLA locus에 위치한다는 보고도 있다⁵⁾. 저자들의 경우 환아 부모와 누나들의 말초혈액검사상 구상적혈구는 발견되지 않았다.

이 질환의 발생은 어느 특정 인종에 국한된 것은 아니나, 북유럽의 백인들 가운데서 호발하며, 흑인에서는 드물고 성별에 따른 발생빈도의 차이는 없다고 한다⁶⁾.

본 질환의 정확한 병인은 아직까지 밝혀지지 않았다. 구상적혈구는 Na^+ 에 대한 투과성이 정상적혈구에 비해 2~3배 증가되어 있는데, 이것은 1차적이라기 보다 적혈구막의 이상에 의한 2차적인 것으로 생각되고 있다⁷⁾. 최근 Goodman등⁸⁾은 구상적혈구증은 적혈구막을 구성하는 단백질의 일종인 Spectrin의 구조적 혹은 기능적 이상 때문이라고 하였다. 1984년 Sugihara등⁹⁾은 혈장지질의 감소가 적혈구막의 지질 합성에 영향을 주어서 미세구상적혈구를 형성함을 관찰하고 혈장지질의 감소가 적어도 구상적혈구 형성의 한 원인이 될 것이라고 하였다. Cooper등⁹⁾에 의하면 구상적혈구는 부피에 비해 표면적이 적으므로 탄력성이 감소되어 비장의 혈관총을 통과하는 능력이 감소되어 용혈이 잘 일어난다고 하였으며, Jacob등¹⁰⁾은 Na^+ 에 대한 적혈구막의 투과성 증가로 양이온 균형을 위한 ATP이용이 증가되며, 이로 인한 대사항진 때문에 용혈이 초래된다고 하였다.

따라서 현재까지 알려진 바를 종합하면 본 질환에 있어 용혈의 원인은 적혈구막의 구조적, 기능적 이상, 세포자체의 결함 및 형태의 이상으로 인해 비장에서 쉽게 파괴되는 것으로 볼 수 있겠다.

유전성 구상적혈구증의 증상은 적혈구막의 결함 정도와 골수의 대상 정도에 따라 매우 다양하다¹¹⁾. 증상은 대개 학동기나 사춘기에 나타난다고 하나 청년기까지 전혀 증상이 없는 경우도 종종 있다²⁾. Burman¹²⁾은 쌍둥이들에서 유전성 구상적혈구증을 관찰한 결과, 영아기에 발견된 경우는 대개 가족력이 있었다고 한다. 본 증례의 경우 생후 10개월부터 증상을 보였으나 가족력은 없었다. 흔히 나타나는 증세는 빈혈, 황달 및 비종대등이다²⁾. 빈혈은 가장 빈번한 증상으로서 약 50%에서 볼 수 있으며, 대부분 중등도이고 혈색소가 8g/dl이하는 드물다고 한다³⁾. 때로는 aplastic crisis가 유발되어 심한 빈혈, 심계항진, 과호흡, 발열, 복통, 심부전 및 의식상실을 초래하기도 한다. 이 aplasia는 감염에 의해 유발되며, 서서히 오는 경우에는 DNA합성에 필요한 folic 산의 결핍이 그 원인으로 생각되고 있다. 또 빈혈은 hemolytic crisis에 의해서 오는데 이는 급성 혹은 아급성 감염으로 인한 비장의 비후에 의한다고 한다¹³⁾. 본 증례의 경우 확히는 내원시 모세기관지염의 소견을 보였으며, 혈색소는 5.3mg/dl로 심한 감소를 보였다. 그 후 hemolytic crisis를 자주 일으켜 수혈을 여러차례 받았다. 황달은 영아기에는 비교적 드물지만, 때로는 신생아 황달과 핵황달의 원인이 되기도 한다. 혈청 빌리루빈이 생후 24시간내에 만삭아에서 12mg/dl 이상, 미숙아에서 15mg/dl 이상되면서 1주 이상 지속될 때 본 질환을 의심해 볼 수 있다¹¹⁾. 황달은 보통 간헐적으로 나타나며, 경한 바이러스 감염시 현저해 지는데 이것은 아마도 바이러스 감염이 세망내피제를 자극하여 용혈이 증가되기 때문일 것이다²⁾. 비종대는 환자의 대부분에서 나타나며 대개 늑하연에서 2-6cm 정도로 촉진된다. 간은 늑하연에서 1-3cm 정도로 촉진될 수 있으나 반드시 만져지는 것은 아니다⁶⁾. 증례에서 간은 우하연에서 3.5cm, 비장은 좌하연에서 6cm 촉진되었으며, 단단하였고 압통은 없었다. 담석은 담즙내 빌리루빈 농도의 증가로 생기며 43-85%에서 볼 수 있는데⁶⁾, 이는 10세 이상에서 많이 발견된다고 한다²⁾. 상

기 증상외에 드물긴 하지만 비출혈, 하지의 궤양, 내분비 장애, 신부전, 신경학적 이상과 선천성 기형등이 있을 수 있다¹¹⁾.

혈액 검사소견으로는 말초혈액 도말표본에서 작고, 중심부의 투명이 없는 구상적혈구가 나타나는 것이 특징이다. MCV는 대개 정상이고 MCHC는 증가된다²⁾. 용혈로 인해 혈색소치는 감소되며 망상적혈구는 평균 10%정도 증가된다고 한다¹²⁾. 본 증례는 말초혈액 검사상 빈혈과 구상적혈구가 관찰되었으며, MCHC는 39%, 망상적혈구 9.5%로 증가되어 있었다. 적혈구의 삼투저항은 환자의 약 85%에서 저하되며⁸⁾, 경한 경우에는 37°C에서 48시간 부화시킨 후 검사하면 삼투저항의 감소가 더욱 촉진되므로 진단이 용이하다고 한다¹¹⁾. 본 증례는 적혈구의 삼투저항이 현저히 감소되어 있었다. 적혈구의 자가용혈 시험은 선천성 구상적혈구증의 진단에 매우 유용하며 정상인 경우 37°C에서 48시간 부화시키면 4%밖에 용혈이 일어나지 않으나, 유전성 구상적혈구증에서는 10-50%가 용혈된다고 하며 이는 당을 첨가시킴으로서 교정된다고 한다¹⁴⁾. 골수천자 소견상 적혈구계의 증가를 볼 수 있는데¹³⁾, 본 환자의 경우도 동일한 소견을 보였다. X-선 변화로는 전두골 및 측두골의 비후와 Striation이 있다고 하나 본 환자의 경우는 뚜렷한 소견을 볼 수 없었다. Coomb's 시험은 음성이며, Cr⁵¹을 이용해서 적혈구 수명을 측정하면 감소되어 있다고 한다.

감별을 요하는 질환으로는 후천성 자가면역 용혈성 질환, ABO부적합으로 인한 용혈성 질환, 화상 등에 의한 후천성 구상적혈구증등이 있으며 이들은 병력, Coomb's 시험, 자가용혈 시험 및 말초혈액에서 구상적혈구의 발견등으로 감별이 가능하다¹³⁾.

본 질환의 치료는 수혈, 엽산투여등의 대증요법과 수술요법으로 비장절제술이 있다. 이 중 비장절제술이 현재로서 가장 최선의 치료 방법이며¹²⁾, 적혈구 수명을 정상인 80%까지 연장시킬수 있다고 한다¹¹⁾. 황달과 망상적혈구의 증가는 수술 후 수일내에 교정되며, 빈혈은 정상치에 도달하기까지 수 주가 걸릴 수가 있다고 한다. 그러나 말초혈액에 구상적혈구의 출현과 삼투성 저항의 저하는 수술 후에도 계속된다고 한다¹¹⁾. 비장절제는 감염의 위험때문에 대체로 5세까지 연기하는 것이 바람직하다고 하나,

빈혈이 심해 성장장애를 보이거나 aplastic crisis 또는 hemolytic crisis가 빈번히 발생하면 영아기에 시행할 수도 있다¹³⁾. 본 증례는 잦은 hemolytic crisis로 수차 수혈이 필요하였던 바 생후 17개월에 비장절제술을 받았다. 수술 후 황달, 빈혈 및 망상적혈구의 증가는 곧 교정되었으나 구상적혈구는 계속 관찰되었다.

IV. 결 론

저자들은 복부종괴 및 안면창백을 주소로 내원한 13개월된 남아에서 유전성 구상적혈구증을 진단하고, 비장절제술로 혈액소견과 일반상태가 호전된 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. 손기용, 이근수, 송대섭: 유전성 구상적혈구증. 대한 의학협회지 6: 852, 1963
2. Nathan DG, Oski FA: Hematology of infancy and childhood. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1981, pp.487~506
3. Rudolph AM: Pediatrics. 7th ed. Connecticut, Appleton-Century-Crofts, 1982, pp.1078~1079
4. Kimberling WJ, Taylor RA, Chapman RG, Lubbs HA: Linkage and gene localization of hereditary spherocytosis. Blood 52: 859, 1978
5. Sengar DPS, Mcleish WA, et al: HLA and hereditary spherocytosis. Vox Sang 33: 278, 1977
6. Wintrobe HM: Clinical hematology, 8th ed. Philadelphia. Lea and Fediger, 1981, pp.755~761
7. Goodman SR, Shiffer KA, Casoria LA, Eyster ME: Identification of the molecular defect in the erythrocyte membrane skeleton of some kindreds with hereditary spherocytosis. Blood 60: 772, 1982
8. Sugihara T, Miyashima k, Yawata Y: Disappearance of microspherocytes in peripheral

- circulation and normalization of decreased lipids in plasma and in red cells of patients with hereditary spherocytosis after splenectomy. *Am J Hematol* 17 : 129, 1984
9. Cooper RA, Shattil SJ : Mechanisms of hemolysis the minimal red cell defect. *New Eng J Med* 285 : 1514, 1971
10. Jacob HS, Jandle JH : Increased cell permeability in the pathogenesis of hereditary spherocytosis. *J Clin Invest*, 43 : 1704, 1984
11. Smith CH : Blood disease of infancy and childhood. 4th ed. Saint Louis, The CV Mosby, 1978, pp. 294~298
12. Burman D : Congenital spherocytosis in infancy. *Arch Dis Child*, 33 : 335, 1960
12. Nelson WE : Textbook of Pediatrics. 12th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1983, pp. 1218~1219
14. Selwyn JG, Dacie JV : Autohemolysis and other changes resulting from the incubation in vitro of red cells from patients with congenital hemolytic anemia. *Blood* 9 : 414, 1954
-